

# İlaç Erüpsiyonu Lezyonları Üzerinde Nekrobiyozis Lipoidika\*

NECROBIOSIS LIPOIDICA FOLLOWING FIXED DRUG ERUPTION LESIONS

Muammer PARLAK\*, Necmettin AKDENİZ\*\*, Akın AKTAŞ\*

\* Doç.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,

\*\* Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ERZURUM

## ÖZET

Kliniğimize daha önce fiks ilaç erüpsiyonu nedeniyle başvurarak tedavi gören bir hasta, aylar sonra bu lezyonların yerlerinde nekrobiyozis lipoidika lezyonları ile yeniden başvurdu. Bu olguyu nekrobiyozis lipoidika'nın patogeneğinde hipersensitivite ve vaskülit desteklemesi nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

**Anahtar Kelimeler:** Nekrobiyozis lipoidika

T Klin Dermatoloji 1997, 7:123-126

## SUMMARY

A patient with fixed drug eruption lesions, has developed Necrobiosis lipoidica a few months later. This case was presented, because, it supports hypersensitivity and vasculitis theories in the pathogenesis of Necrobiosis lipoidica.

**Key Words:** Necrobiosis lipoidica

T Klin J Dermatol 1997, 7:123-126

Nekrobiyozis lipoidika (NL) dermal kollajende değişikliklerle karakterize, etyolojisi bilinmeyen kronik bir deri hastalığıdır (1-4). Sıklıkla Diabetes Mellitusa eşlik ettiği bildirilmekte ve diyabet ile ilişkili tablolarda Nekrobiyozis lipoidika diabetikorum (NLD) tabiri kullanılmaktadır (3,5).

En çok pretibial yerleşimli, başlangıçta enflamatuvar eritematöz papül veya nodul iken, yavaş bir seyirle atrofik, deprese, telenjektazik oval plaklara dönüşen lezyonlarla karakterizedir (2,3). Histopatolojik olarak derimde kötü sınırlı nekrobiyotik kollajen ve fibrozis alanları içeren granülatöz infiltrat tablosu ile karakterizedir. Bu nekrobiyotik odaklar sıklıkla palisad dizilimli histiositlerle, fibroblast, lenfosit ve polimorf lökositlerle çevrelenmişlerdir. Yer yer dermal damarlarda intimal kalınlaşma, perivasküler fibrozis ve geç dönemlerde lipit depolanmaları gösterir (2,4,6,7).

Patogenez bilinmemekte, diyabetik mikroangiopati, vaskülit gibi mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (2,3,7-9). Vaskülit teorisini destekleyen bir çalışmada nekrobiyozis lipoidikada koebner fenomeninin pozitifliği de vurgulanmıştır (10).

**Geliş Tarihi:** 20.11.1996

**Yazışma Adresi:** Dr Muammer PARLAK  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji ABD, ERZURUM

\*Bu olgu XVI. Ulusal Dermatoloji Kongresinde sunulmuştur.

Kliniğimizde takip edilen fiks ilaç erüpsiyonu lezyonları üzerinde sonradan NL gelişen nondiyabetik hasta, patogeneşte hipersensitivite ve vaskülit destekleyen bir seyir gösterdiğinden sunmayı uygun bulduk.

## OLGU SUNUMU

H. Ç. 45 yaşında erkek hasta, her iki bacak ön ve arka yüzünde ve dirseklerinde kırmızı-mor lezyonlarla polikliniğimize başvurdu. Hastanın hikayesinde yaklaşık on ay önce üriner enfeksiyon nedeniyle ampicilin ve trimetoprim-sülfametksazol içeren ilaçların kullanımından üç gün sonra şimdiki lezyonların yerinde batıcı, yanıcı ağrı ve kırmızı mor lekelerin oluştuğu, bir iki gün içinde bu lekelerin içi su dolu kabarcıklara dönüştüğü ve bu nedenle kliniğimizde yatarak tedavi gördüğü öğrenildi. Yapılan retrospektif incelemede hastanın bu ilk başvurusunda kliniğimizde büllerle seyreden fiks ilaç erüpsiyonu tanısı ile 25 gün yatarak tedavi gördüğü anlaşıldı. Hastanın o tarihte alınan biyopsi örnekleri incelendi. Bazal tabakada hidropik dejenerasyon, yer yer dermal-epidermal ayrılma, üst derimde pigment inkontinensi, dermal damarlar çevresinde hafif fibrin birikimi, mononükleer hücre infiltrasyonu ve nadir eozinofil saplandı. Bu bulgular eritema multiforme ve vaskülitik reaksiyona benzer değişikliklerdi ve ilaç erüpsiyonu teşhisini destekliyordu.

Hasta bu lezyonların pigment lekeleri bırakarak iyileşmesinden aylar sonra ortalarından yavaş büyüyen papüllerin oluşmaya başladığını ve daha sonra bu papüllerin önce hipertrofik plaklara daha sonra da bazılarının



Şekil 1. Olgunun plak tarzındaki lezyonları



Şekil 2. Olgunun lezyonlarının yakından görünümü

yer yer atrofik, üzerleri telenjektazik lezyonlara ilerlediğini tarif ediyordu.

Öz ve soy geçmişinde anlamlı bir özellik saptanmayan hasta kendisinde ve aile fertlerinde diyabet tarif etmiyordu. Yapılan sistemik muayenede herhangi bir patolojik bulgu belirlenemedi. Ateş, nabız, tansiyon arteriyel normal sınırlarda idi. Periferik nabızlar normal olarak alınıyordu.

Dermatolojik muayenede; hastanın her iki alt ekstremitesinde ön ve arka yüzlerde oval veya yuvarlak, keskin sınırlı, kırmızı-mor ortaları atrofik ve telenjektazik, 1X2 ile 4X5 cm değişen çaplarda dokuz adet plak tarzında lezyon, ayrıca gluteal ve uyluk bölgesinde ve her iki dirsek üzerinde kırmızı-mor deriden kabarık, sert birkaç nodul mevcuttu (Şekil 1,2). Bu lezyonlarla hasta nekrobiyozis lipoidika, kaposi sarkomu, liken hipertrofikus ön tanılarıyla yatırıldı.

Yapılan laboratuvar incelemelerde trigliserid (253 mg) ve kolesterol (250 mg) de hafif yükselme dışında anormallığe rastlanmadı. Açlık kan şekeri ve diğer biyokimyasal analizler, hemogram, sedimentasyon, formül lökosit ve tam idrar tetkikleri normal bulundu. VDRL, Ko'mer (-) idi. Yapılan batin ultrasonografisi de normal olarak değerlendirildi.

Tibia üzerindeki bir lezyondan biyopsi için deri örneği alındı. HE ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi. Epidermis yer yer normal yer yer atrofik ve düzleşmiş olarak görülüyordu. Dermişte yoğun olarak kollajen düzensizliği, nekrobiyoz odakları göze çarpıyordu. Bu nekrobiyotik merkezler etrafında hafif hücre infiltrasyonu mevcuttu. Dev hücre bulunamadı. Bazı dermal damarlarda endotelial proliferasyon ve kalınlaşma ve nadiren luminal oklüzyon gözleniyordu (Şekil 3, 4).

Klinik bulgularla birlikte bu histopatolojik görünüme dayanılarak hastaya NL teşhisi kondu.

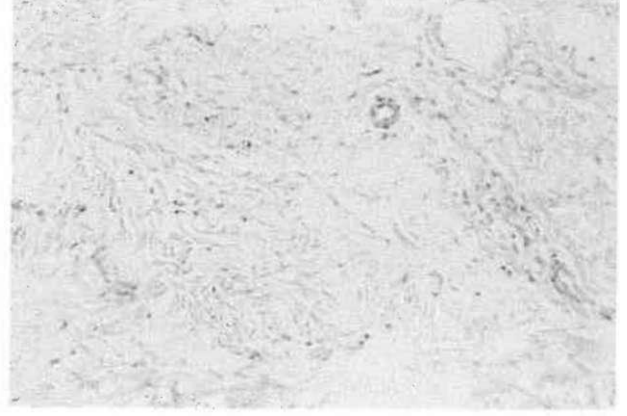
### TARTIŞMA

NL belirgin klinik ve histopatolojik özelliklere sahip granülomatöz bir dermatozdur(3,7), NL li olgular sıklıkla diyabetes mellitusa eşlik etmektedir. NL' li olgularda DM görülme oranı %60-75 gibi yüksek bildirilmesine karşın, diyabetli hastaların sadece % 0.3 ünde NL gelişmektedir. Yani NL diyabetin nadir bir komplikasyonudur (2,3,7,9).

Olgumuz 45 yaşında erkek hasta idi. Aşikar diyabet tesbit edilemediği gibi aile üyelerinde de diyabet olmadığı ifade ediliyordu. Oysa literatürde nondiyabetik olguların 20-40 yaş arasında görülmesine karşın diyabetli olgular



Şekil 3. Lezyonların histopatolojik görünümü (HEX4)



Şekil 4. Histopatolojik tablonun yakın görünümü (HEX10)

50-60 yaşlarında pik yaptığı bildirilmektedir (2), Kadın/erkek oranı ise 3/1 dir (1,3,7).

Yapılan çalışmalarda NL' li olguların büyük bir kısmı aşikar diabet ya da anormal glukoz tolerans testi tesbit edildiği, bu gruba girmeyen hastaların yaklaşık yarısında ise aile üyelerinde glukoz intoleransı gözlemlendiği bildirilerek diabet ile ilişki vurgulanmaktadır (3). Buna rağmen NL 'li olguların bir kısmında diabet ile ilişki bulunamamaktadır (1,6). Ayrıca NL' nin hiperglisemi ya da glisemik kontrolün göstergesi olmadığı bildirilmektedir (3,10).

NL % 20 oranında diabetten önce gelişebilmektedir ve bu sürenin 15 yıla kadar uzayabileceği bildirilmektedir (1,6). Bu nedenle her ne kadar olgumuz nondiyabetik ise de diabet yönünden genetik yatkınlık araştırılmadığından kanımızca diabet ile ilişkinin olmadığı kesinlik kazanmamıştır.

Ayrıca NL'nin Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile de ilişkisi bildirilmektedir (3). Olgumuzda bu tablolara ait bulgu ve laboratuvar incelemeler negatif sonuç vermiştir.

NL 'nin patogenezi kesin olarak bilinmemektedir (3,8,10). Muhtemel patogenetik mekanizmalar tablo 1 de gösterilmektedir (Tablo 1). Bu klinik tablo genellikle tek bir mekanizma ile açıklanamamaktadır (3). Diyabetik mikroanjyopati, immün kompleks aracılıklı hipersensitivite ve vaskülit en çok tartışılan teoriler arasındadır (2,7,8,9,11). Ayrıca gecikmiş tip hipersensitivite, nonenzimatik glikollizasyon, kollajende defekt ve travma gibi faktörlerden de söz edilmektedir (11).

Olgumuzun lezyonlarının ilaç erüpsiyonunu takiben gelişmiş olması ilginçtir immün mekanizma ve vaskülit üzerine çekmiştir.

NL' nin bir immün kompleks vaskülitine olduğuna dair ilk bilgiler Dahi ve Ulman'na aittir (3). Lezyonlarda dermal damar duvarlarında C3, fibrinojen ve immünglobülin depolandığının gösterilmesi bu mekanizmanın dayanağı olarak vurgulanmaktadır (3,7,9). Dolaşan antikor-antijen kompleksinin damar duvarında depolanması ya da dolaşan antikorların doku antijenlerine veya damar duvarına yapışmasıyla oluşan vaskülitin nekrobiyozu

Tablo 1. NL'nin muhtemel patojenik mekanizmaları

- Diabetik/ genetik
- Vasküler
  - Mikroanjyopatik
  - Artmış fibronektin
  - Artmış faktör VIII-related antijen
  - Anormal prostaglandin sentezi
- Kollajen anomalileri
  - Erken kollajen yaşlanması
  - Artmış lysyl oksidase
  - Kollajen aşırı hidrasyonu
  - Azalmış prokollajen mRNA
- Lipid bozuklukları
- Anormal lökosit fonksiyonları
- İmmün mekanizmalar
  - İmmün aracılıklı vaskülopati
  - Kollajen antikorları

başlattığı düşünülmektedir (3). Ayrıca NL 'de etkilenen damarların dermisteki ince damarlar olmasına karşın diyabetik mikroanjyopati daha geniş damarların tutulması ve NL 'li olguların 1/3 ünde damar bulgularının bulunmaması mekanizmada mikroanjyopati teorisine ters düşmektedir (6).

Fiks ilaç erüpsiyonu mekanizması tam olarak bilinmeyen, bazı ilaçlara karşı gelişen bir deri reaksiyonudur. Hastamızın kullandığı ampisilin ve trinetoprim-sülfometaksazol grubu ilaçlar fikse ilaç erüpsiyonunun nedenleri arasında kabul edilmektedir ve yeterli şiddetteki her ilaç erüpsiyonunun bülle seyredebileceği bildirilmektedir (9). Bilindiği gibi ilaç erüpsiyonu teşhisini kesin olarak koyduran histopatolojik bir tablo tarif edilmemektedir. Bununla birlikte olgularda hikaye, klinik görünüm ve histopatolojik bulgular bizi ilaç erüpsiyonu teşhisine götürmektedir. Hastanın ilk biyopsilerinde gözlenen bazal tabakada hidropik dejenerasyon, dermoepidermal ayrılma, pigment inkontinens, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu daha sonra yerini epidermiste inceleme, dermiste yoğun kollajen düzensizliği ve nekrobi-

yotik odaklara bırakmış görülüyordu. Bu değişiklikler her iki tablonun aynı hastalığın devamı olmadığını düşündürmektedir. NL teşhisi genellikle sadece klinik gözlemlerle konulabileceği, hatta diyabetik kişilerde alt ekstremitelerde lezyonlarından biyopsi alınmasının doğru olmadığı ifade edilmektedir. Gerektiğinde alınan biyopsilerde ise bütün dermiste dejenere kollajen ve granümatöz vaskülit tablosunun görüleceği bildirilmektedir (11).

Olgumuzda gözlediğimiz ilaç erüpsiyonu eski histopatolojik bulguların incelenmesi ile doğrulanmıştır ve tip III reaksiyonla gelişen immün kompleks vaskülit şeklinde yorumlanabilir. Bu tablo nekrobiozusun başlamasında tetikleyici rol oynamış olabilir.

Ayrıca NL olgularında koebner fenomeninin pozitif olduğu, lezyonların travmayı takiben sağlam deride gelişebileceği, travmanın tetikleyici faktör olduğu bildirilmektedir (10). Vaskülit tablolarında koebrenizasyonun gelişebileceği kabul edilmektedir (10,11). Bu NL'nin patogenezinde immün aracılıklı vaskülit mekanizmasını desteklemektedir.

Literatürde NL'nin BCG aşısı yerinde ve skatris üzerinde gelişebileceği bildirilmektedir (3,5). Olgumuzdaki seyir bu mekanizma ile ilaç erüpsiyonu skarı üzerinden gelişme olarak ta yorumlanabilir.

Yapılan bir çalışmada erken nekrobiyotik değişikliklerin patogenezinde interstisyel kollajenaz ve doku inhibitör metalloproteinaz enziminin muhtemel rolü üzerinde durulmaktadır. Daha çok eozinofil ve nötrofil kaynaklı olan bu enzimlerin ekstraselüler matriksi değiştirdiği öne sürülmektedir (4).

Bu bilgilere dayanarak ilaç erüpsiyonu esnasında oluşan inflamatuvar hücrelerden bu tip enzimlerin salgılanmasının daha sonraki nekrobiyotik değişikliklere yol açtığı sonucuna varılabilir.

Bahsedilen mekanizmalardan hangisiyle gelişmiş olursa olsun olgumuz fiks ilaç erüpsiyonunu izleyen çok nadir bir NL olgusudur.

## KAYNAKLAR

1. Freinkel RK. Cutaneous Manifestations of Endocrine Diseases. In: Fitzpatrick TB, Eistein AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. eds. *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1993: 2126-8.
2. Moschella SL, Cropley TG. Diseases of the Mononuclear Phagocytic System (The so-called Reticuloendothelial system). In: Moschella SL, Hurley HJ, eds. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 1058-60.
3. Lowitt MH, Dover JS. Necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:735-48.
4. Saarialho-Kere UK, Chang ES, Welgus HG, Parks WC. Expression of interstitial collagenase, 92-kDa gelatinase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica diabetorum. *J Invest Dermatol* 1993; 100:335-42.
5. Tüzün B, Kaner G, Yılmaz T, Büyükdevrim S. Nekrobiozis lipoidika: Klinik ve histopatolojik özellikleri. XIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi (1-4 Eylül 1992 Erzurum). Erzurum: Doğu Ofset, 1993: 605-10.
6. Lever WF, Lever GS. *Histopathology of the Skin*. Seventh edition, Philadelphia: JB Lippincott Co, 1990; 260-3.
7. Taylor RM. Palisading Granulomas. In: *Pathology of the Skin*. Farmer ER, Hood AF, eds. United States of America: Prentice-Hall International Inc, 1990: 236-41.
8. Crosby DL, Woodley DT, Leonard DD. Concomitant granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Dermatologica* 1991; 183; 225-9.
9. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. *Dermatoloji*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 568-9, 292-314.
10. Miller RAW. Koebner phenomenon in diabetic with necrobiosis lipoidica diabetorum. *Int J Dermatol* 1990; 29(1):52-3.
11. U. Jelinek JE. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1994, 33(9):605-14.
12. Miller RAW. The Koebner phenomenon. *Int J Dermatol* 1982, 21:192-7.